

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

cited in the European Search
Report of EP00906592.1
Your Ref.: SN-34/EP

PUBLICATION NUMBER : 52095666
PUBLICATION DATE : 11-08-77

APPLICATION DATE : 09-02-76
APPLICATION NUMBER : 51012990

APPLICANT : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD;

INVENTOR : ONO NOBUYOSHI;

INT.CL. : C07D233/88 // A61K 31/415

TITLE : 2-IMINO-1,3-DIAZACYCLOALKANE DERIVATIVES

ABSTRACT : PURPOSE: 2-Imino-1, 3-diazacycloalkane derivatives and their acid salts I(R₁ is H or phenyl; R₂ and R₃ are H, lower alkyl or lower hydroxyalkyl, n is 2-4, excluding that R_{1,3} are H when n is 2), e.g. 1-benzyl-2-iminoimidazolidine hydrobromic acid salt.

COPYRIGHT: (C)1977,JPO&Japio

⑬日本国特許庁
公開特許公報

⑭特許出願公開
昭52-95666

①Int. Cl.² 識別記号 ②日本分類 庁内整理番号 ③公開 昭和52年(1977)8月11日
C 07 D 233/88 // 16 E 362 7242-44 発明の数 1
A 61 K 31/415 ADP 30 G 133.21 6667-44 審査請求 未請求
30 H 44 5727-44 (全 5 頁)

④ 2-イミノ-1,3-ジアザシクロアルカン誘導体
⑦発明者 安孫子雅史
東京都江戸川区南船堀町2810第一製薬研究所内
②特願 昭51-12990 同 亀田欣也
東京都江戸川区南船堀町2810第一製薬研究所内
③出願 昭51(1976)2月9日 同 小野信悦
東京都江戸川区南船堀町2810第一製薬研究所内
⑦発明者 石川文義 同 第一製薬株式会社
東京都江戸川区南船堀町2810第一製薬研究所内 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
同 中村重竹 ⑩出願人
東京都江戸川区南船堀町2810第一製薬研究所内
同 今野常生 ④代理人 内丸文彦
東京都江戸川区南船堀町2810第一製薬研究所内

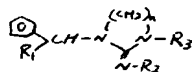
明 細 書

1. 発明の名称

2-イミノ-1,3-ジアザシクロアルカン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中 R₁ は水素原子又はフェニル基を、R₂ 及び R₃ は各々独立して水素原子、低級アルキル基又は低級ヒドロキシアルキル基を、n は 2~4 の整数を意味す。ただし n が 2 で R₁、R₂ 及び R₃ が水素原子のものは除く) で示される 2-イミノ-1,3-ジアザシクロアルカン誘導体又はその鹽付加塩。

2. 1-ベンズヒドリル-2-イミノ-3-メチルイミダゾリジンである特許請求の範囲第 1 項記載の化合物

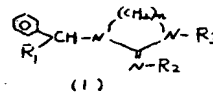
3. 1-ベンズヒドリル-2-イミノ-3-エ

チルイミダゾリジンである特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

3. 1-ベンズヒドリル-2-メチルイミノイミダゾリジンである特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

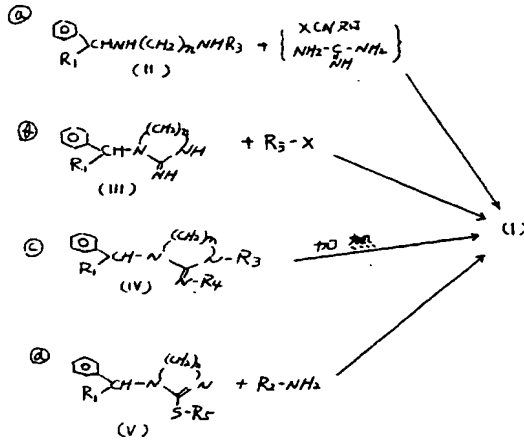
本発明は一般式(1)



(式中 R₁ は水素原子又はフェニル基を、R₂ 及び R₃ は各々独立して水素原子、低級アルキル基又は低級ヒドロキシアルキル基を、n は 2~4 の整数を意味す。ただし n が 2 で R₁、R₂ 及び R₃ が水素原子のものは除く) で示される新規化合物、2-イミノ-1,3-ジアザシクロアルカン誘導体又はその鹽付加塩に関し、式(1)の化合物は強力な血糖降下作用を呈する。

式(1)で示される化合物は下記の方法で製することが出来る。

特開昭52-95666 (2)



(上記式中 R₁ はシアノ基, 低級アルカノイル基又は低級アルコキシカルボニル基を, R₂ は低級アルキル基を, X はハロゲン原子を意味し R₁, R₂, R₃ 及び R₅ は前記に同じ)

即ち, ②法によれば式(I)で表わされるアミン類をシアン化ハロゲンを溶解した有機溶媒中に添加することによつて殆んど定量的に目的物が

得られる。この反応に於ける有機溶媒としてはメタノール, エタノール等のアルコール類, クロロホルム, ベンゼン等の一般有機溶媒が用いられ, 反応温度としては室温乃至約60℃の範囲が好ましい。なおシアン化ハロゲンに代えグアニジン塩酸塩を用いる場合, 溶媒を用いることなく式(II)で表わされる化合物と直接120~200℃好ましくは160~180℃に数時間加熱することにより目的化合物を製することが出来る。

③法によれば, 目的化合物は式(III)の原料化合物を例えばジメチルホルムアミド中, 水酸化ナトリウム, ナトリウムアルコラート等の脱酸剤の存在下室温乃至150℃位の温度にてハロゲン化アルキルと反応させることにより得ることが出来る。

④法によれば, 式(IV)の化合物を第三級ブタノール中2~3倍モルの塩酸存在下5~8時間加熱することにより, 目的化合物が得られる。

又④法によれば, 式(V)の原料化合物とアルキ

ルアミン類とをアルコール溶液中数時間乃至十数時間約60~100℃に加熱することにより目的化合物が得られる。

かくして製される本発明の化合物は1,3-ジアシクロアルカン誘導体の1位にベンジル基もしくはベンズヒドリル基を有し, 従来の血糖降下薬とは根本的に異なる構造上の特異性を有するものであり, かつ強力な血糖降下作用を有するものである。

更に詳しくは, 本発明の化合物は正常な空腹動物において従来常用されている血糖降下薬であるスルホニル尿素系及びピグアニド系化合物と比較検討した結果より優れた効果を呈する。

本発明化合物の数例についてその血糖降下作用を市販のトリプタマイド及びフェンフォルミンと対比したときの結果を下記に示す。

	血糖降下率 (%)		
	2時間後	3時間後	5時間後
実施例2の化合物	8	50	14
3	41	47	50
4	20	23	15
5	32	46	56
10	9	20	25
12	16	22	17
14	4	14	27
25	14	27	43
トリプタマイド	20	24	11
フェンフォルミン ^{***}	10	15	15

* 一夜絶食したラット (n=5) に活性物質を25mg/kg経口投与したのち, 2, 3及び5時間後の血糖を測定し, 非投与群 (n=5) の血糖値と比較した。

*** フェンフォルミンの投与量=100mg/kg

実施例 1

1-ベンジルアミノ-2-アミノエタン 6.0g をシアン化臭素 4.45g のベンゼン 150ml の溶液の中へ攪拌下、反応温度が 50℃ 以上にならないように加える。2~4 時間後折出した結晶を集めると 1-ベンジル-2-イミノイミダゾリジンの臭化水素酸塩が定量的に得られる。融点 200~202℃。

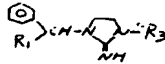
元素分析 C₁₀H₁₄N₂Br

計算値 C 46.89, H 5.51, N 16.41

分析値 C 46.87, H 5.56, N 16.47

同一の方法で表 2 に示す化合物を得た。

表 2



実施例	R ₁	R ₂	融点	分子式	元素分析*		
					C	H	N
2	C ₆ H ₅	H	274~5°C	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O	66.77	6.50	14.60
					66.66	6.54	14.84

解し、50%油性水素化ナトリウム 0.22g を加えて 1 時間室温で攪拌したのち、ヨ-化エチル 0.69g を加える。徐々に発泡して反応する。4 時間攪拌をつづけたのち、溶液を減圧留去し残液に水とクロロホルムを加えよく振とうする。有機層を分取し、よく水洗後、乾燥してクロロホルムを留去する。残液にエタノールを加えて溶解してから濃塩酸を加えて pH 2 にしたのち減圧濃縮乾固する。残液はアセトンを加えてこすると結晶化する。1-ベンズヒドリル-2-イミノ-3-エチルイミダゾリジン塩酸塩が 0.36g (29%) 得られた。融点 236~237℃。

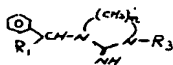
元素分析 C₁₀H₁₆N₂Cl

計 値 C 68.45, H 7.02, N 13.31

分析値 C 68.34, H 7.07, N 13.40

同一の方法にて表 3 に示す化合物を得た。

表 3



3	C ₆ H ₅	CH ₃	235~7°C	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ Br	58.96	5.82	12.14
					59.06	5.98	12.46

* 上段は計算値、下段は分析値を示す。以下同じ。

実施例 4

1-ベンジルアミノ-3-アミノプロパン 6.56g とグアニジン塩酸塩 3.80g を 160~180℃ に 6 時間加熱、冷後イソプロパノールとエーテル中こすつて結晶化すると 1-ベンジル-2-イミノ-1,3-ジアザシクロヘキサジン塩酸塩が 6.0g (67%) 得られる。融点 160~164℃。

元素分析 C₁₁H₁₆N₄O

計算値 C 58.53, H 7.15, N 18.62

分析値 C 58.26, H 7.15, N 18.22

実施例 5

1-ベンズヒドリル-2-イミノ-イミダゾリジン 1.0g をジメチルホルムアミド 15ml に溶

実施例	R ₁	R ₂	n	融点	分子式	元素分析*		
						C	H	N
6	H	OH	3	178~180°C	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	60.11	7.57	17.53
						60.02	7.73	18.86
7	H	C ₂ H ₅	3	157~158°C	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O	61.52	7.94	16.56
						61.67	7.98	16.85
8	C ₆ H ₅	OH	3	278~282°C	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O	68.45	7.02	13.30
						68.33	6.96	13.26
9	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	3	218~221°C	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	69.18	7.33	12.74
						68.93	7.14	12.67

* 上段は計算値、下段は分析値

実施例 10

1-ベンズヒドリル-2-シアノイミノ-1,3-ジアザシクロヘキサジン 0.68g を第三級ブタノール 10ml と濃塩酸 0.6ml の混液中溶解し 6 時間加熱還流する。冷後、減圧濃縮乾固し残液にアセトンを加え、こすると結晶化し、1-ベンズヒドリル-2-イミノ-1,3-ジアザシクロヘキサジン 0.34g (58%) が得られた。

融点 218 ~ 220。

元素分析 $C_{17}H_{20}N_2O_2$

計算値 C 67.65, H 6.68, N 13.92

分析値 C 67.77, H 6.73, N 13.92

同様の方法で表 5 に示すような式 (IV) の化合物から式 (I) の化合物を得た。

表 5



実施例	(IV) R ₄	R ₁	R ₂	n	(I) 融点	分子式	元素分析*		
							C	H	N
11	CN	H	H	3	160~164	実施例 4 に同じ			
12	CN	H	H	4	153~155	$C_{12}H_{10}N_2O_2$	60.11	7.57	17.53
							60.04	7.52	17.21

13	CN	C_6H_5	H	2	274~275	実施例	2 に同じ		
14	CN	C_6H_5	H	4	225~227	$C_{16}H_{14}N_2O_2$	67.16	7.13	12.93
							67.53	6.87	13.25
15	CN	H	OH_2	2	243~245	$C_{17}H_{20}N_2O_2$	67.65	6.68	13.92
							67.55	6.64	13.63
16	CN	C_6H_5	C_2H_5	2	235~237	実施例	5 に同じ		
17	CN	C_6H_5	OH_2	3	278~280	"	8 "		
18	CN	C_6H_5	C_2H_5	3	219~221	"	9 "		
19	CN	H	C_2H_5	4	145~146	$C_{16}H_{21}N_2O_2$	62.79	8.28	15.69
							63.05	8.32	15.68
20	$COOH_2$	H	C_2H_5	2	197~198	$C_{12}H_{10}N_2O_2$	60.11	7.57	17.53
							60.11	7.59	17.47
21	$OO-CO_2H_2$	H	C_2H_5	2	198~199	実施例	20 に同じ		

22	$OO-CO_2H_2$	C_6H_5	C_2H_5	2	236~238	実施例 5 に同じ
23	$OO-CO_2H_2$	H	OH_2	3	178~180	実施例 6 に同じ
24	$OO-CO_2H_2$	H	C_2H_5	3	156~158	実施例 7 に同じ

* 上段は計算値、下段は分析値

実施例 25

1-ベンズヒドрил-2-メチルチオ-2-イミダゾリジン 5.65g とメチルアミン塩酸塩 2.70g をエタノール 60cc に加えて 10 時間加熱攪拌する。エタノールを減圧留去後、残渣に水を加えて不溶物を濾別したのち、2N-水酸化ナトリウムでアルカリ性とする。結晶が析出して来る。1-ベンズヒドрил-2-メチルイミノイミダゾリジン 3.0g (57%) が得られる。融点 197 ~ 200。

元素分析 $C_{17}H_{18}N_2$

計算値 C 76.95, H 7.22, N 15.84

分析値 C 76.78, H 7.24, N 15.58

実施例 26

1-ベンズヒドрил-2-メチルチオ-2-イミダゾリジン-ヨ-化水素酸塩 1.64g と、3-アミノプロパノール 5.20g をエタノール 160cc に加えて 10 時間加熱反応させ、以下実施例 25 と同様に処理して 1-ベンズヒドрил-2-(3-ヒドロキシプロピル)イミノイミダゾリジン 8.60g (70%) を得る。融点 100 ~ 102。

元素分析 $C_{10}H_{14}N_2O$

計算値 C 73.76, H 7.49, N 13.58

分析値 C 73.68, H 7.37, N 13.41

実施例 27

1-ベンズヒドрил-2-メチルチオ-2-イミダゾリジン-ヨ-化水素酸 8.2g とエタノールアミン 2.4g より、実施例 26 と同様に反応・処理して、1-ベンズヒドрил-2-(2

特開 昭52-95666(5)

-ヒドロキシエチル)イミノイミダゾリジン
410g(70%)を得た。融点168~
169℃。

元素分析 $C_{10}H_{13}N_3O$

計算値 C 73.19, H 7.17, N 14.23

分析値 C 73.18, H 7.27, N 14.11